

Рециклизация фуранов – новая методология построения пирролодiazепинов

Щербинин В.А.,* Неволлина Т.А., Бутин А.В.

НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская 2, Краснодар 350072. Факс: 861 259 6592; тел: 861 255 9556; E-mail: furan_sv@mail.ru

Разработан простой и эффективный способ получения производных пирроло[1,4]дiazепинов, основанный на кислотно-катализируемой рециклизации производных фурана.

Введение

Как известно, соединения, содержащие пирроло[1,4]дiazепиновый фрагмент обладают различными видами биологической активности. Так, пирроло[2,1-с][1,4]бензодiazепины принадлежат к группе противоопухолевых антрамициновых антибиотиков, продуцируемых различными видами *Streptomyces* и проявляют антидепрессантное и нейролептическое действие.¹ Пирроло[1,2-а][1,4]бензодiazепины оказывают влияние на ЦНС,² обладают противовоспалительной, анальгетической активностью.^{3,4} Кроме этого, они проявляют антидепрессантное, седативное,^{5,6} миорелаксантное,⁷ противогрибковое⁸ действие. Мало изученными объектами на настоящий момент являются производные пирроло[1,2-д][1,4]бензодiazепина, хотя эти соединения показали противовирусную активность в отношении ВИЧ-инфекций.⁹

Удивительно, что среди способов получения пирроло[1,4]бензодiazепинов реакция Паалы-Кнорра до сих пор практически не использовалась. Описано лишь два примера ее применения: один – с последовательным замыканием пиррольного и diaзепинового колец,¹⁰ а другой – с одновременным формированием обоих циклов.¹¹ Вероятно, это связано с тем, что синтез подходящих 1,4-дикарбонильных соединений – предшественников пирролодiazепинов – является многостадийным и трудоемким процессом.¹¹

Все это подтолкнуло нас к разработке нового метода синтеза пирролодiazепинов из производных фурана, которые в присутствии кислот могут служить предшественниками 1,4-дикетонов.¹²

Результаты и обсуждение

Нами разработан простой и эффективный метод синтеза пирроло[1,2-а][1,4]бензодiazепинов, основанный на рециклизации N-(фурфурил)антрамидами **4**, которые были синтезированы из фурфуриламинов **1** двумя методами.¹³ Первый предполагает использование легко доступных хлорангидридов 2-(фталимидо)-бензойных кислот, которые при взаимодействии с 5-метилфурфуриламином **1** в бензоле при комнатной температуре образуют амиды **2**. В результате снятия фталимидной защиты получены N-(фурфурил)-антрамидами **4** (схема 1). Второй метод

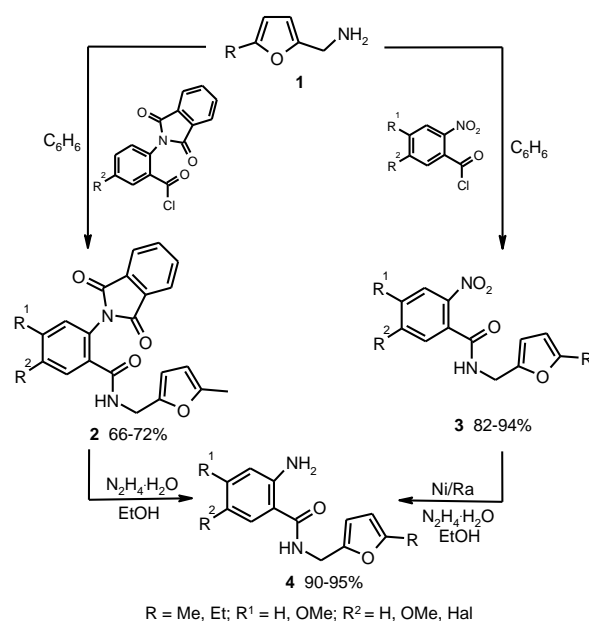


Схема 1. Синтез N-(фурфурил)антрамидами **4**

заключается в ацилировании фурфуриламинов **1** хлорангидридами 2-нитробензойных кислот с образованием амидов **3**, восстановление которых гидразин гидратом в присутствии никеля Ренея дает соответствующие амиды **4** (схема 1). Выбор метода зависит преимущественно от доступности и стоимости исходных орто-замещенных бензойных кислот.

При выдерживании амидов **4** в смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот при комнатной температуре в течение 24 часов образуются пирроло[1,2-а][1,4]бензодiazепины **6** (схема 2, табл. 1).

Выделение промежуточного соединения **5** в данной реакции при неполной конверсии исходного соединения позволило предложить механизм реакции, которая представляет собой домино-реакцию в one-pot режиме. Сначала происходит протолитическое раскрытие фуранового кольца амида **4** с образованием промежуточного 1,4-дикетона **5**, который далее вступает во внутримолекулярную реакцию Паалы-Кнорра с аминогруппой фрагмента антраминовой кислоты, в результате чего происходит последовательное формирование diaзепинового и пиррольного колец с образованием целевого продукта **6**.

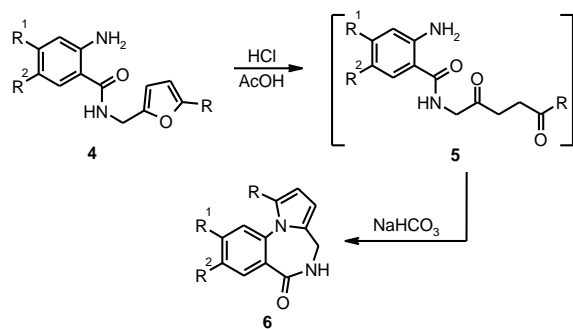


Схема 2. Синтез пирроло[1,2-α][1,4]дiazепинов 6

Табл. 1. Выходы соединений 6

6	R	R ¹	R ²	Выход, %
a	CH ₃	H	H	72
б	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	78
в	CH ₃	Cl	H	75
г	CH ₃	Br	H	65
д	C ₂ H ₅	H	H	70

Мы использовали разработанный метод и для получения ранее неизвестного неаннелированного пирроло[1,2-α][1,4]дiazепина **11**.¹³

Ацилированием 5-метилфурфуриламина (**1a**) хлорангидридом 3-фталимидопропионовой кислоты **7** в бензоле получен амид **8**, который в результате дальнейшего снятия фталимидной защиты гидразин гидратом в этаноле превращен в амин **9** (схема 3). При выдерживании соединения **9** в условиях AcOH/HCl, аналогичных для рециклизации соединений **4**, при комнатной температуре в течение 8 часов происходит образование промежуточного аминодикетона **10**, который после добавления NaHCO₃ и кипячения в течение 20 минут циклизуется в пирроло[1,2-α][1,4]дiazепин **11**.

С целью определения сферы применимости разработанного подхода мы изучили кислотно-катализируемую рециклизацию 2-амино-N-(2-фуран-2-ил-фенил)-ацетамидов **15** в соответствующие пирроло[1,2-d][1,4]дiazепины **17**. Для этого, ацилированием 5-(2-аминоарил)фуранов **12** хлорангидридом 2-(фталимидо)уксусной кислоты **13** в бензоле получены амиды **14**. Дальнейшее снятие фталимидной защиты гидразин гидратом в этаноле приводит к образованию аминов **15**, которые

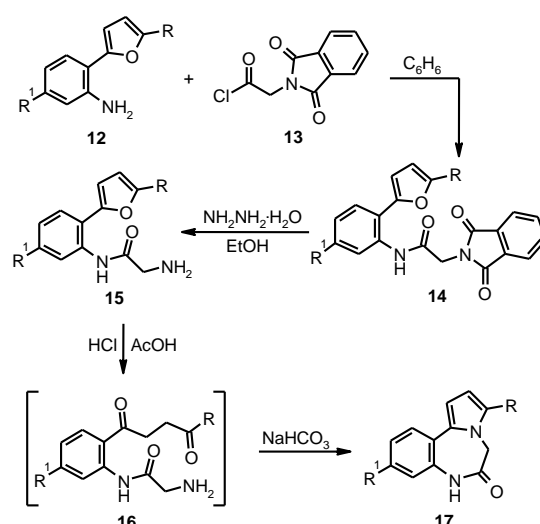


Схема 4. Синтез пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинов 17

Табл. 2. Выходы соединений 14, 17

Соединение	R	R ¹	Выход, %	
			14	17
a	CH ₃	H	70	20
б	CH ₃	CH ₃	70	30
в	CH ₃	OCH ₃	81	40
г	CH ₃	Cl	65	32
д	C ₂ H ₅	Cl	75	18

рециклизуется в соответствующие пирроло[1,2-d][1,4]бензодiazепины **17** (схема 4, табл. 2).

Оптимальным условием протекания реакции является кипячение амида **15** в смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот в течение 40 минут. Реакция приводит к образованию промежуточного 1,4-дикарбонильного соединения **16**, которое после добавления NaHCO₃ и кипячения в течение 20 минут циклизуется в целевой продукт **17**.

Кроме того, мы использовали разработанный подход для получения неаннелированного пирроло[1,2-d][1,4]дiazепина,¹⁴ для чего ацилированием 2-(5-метилфур-2-ил)этиламина **18** хлорангидридом 2-(фталимидо)уксусной кислоты **13** в бензоле получен амид **19**, который в результате снятия фталимидной защиты гидразин гидратом в этаноле превращен в 2-амино-N-(2-фуран-2-ил-этил)-ацетамид **16** (схема 5).

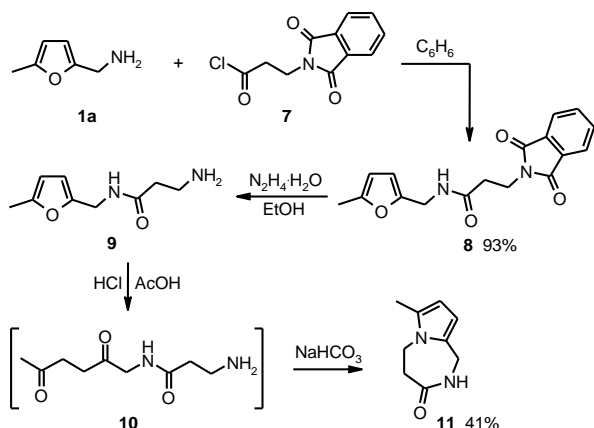


Схема 3. Синтез пирроло[1,2-α][1,4]дiazепина 11

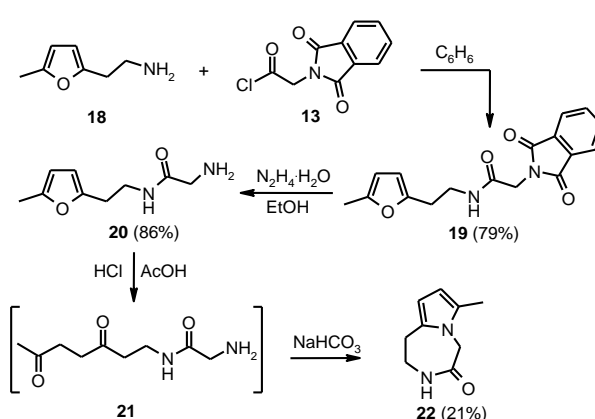


Схема 5. Синтез пирроло[1,2-d][1,4]дiazепина 22

При выдерживании соединения **20** в смеси уксусной и соляной кислот в течение суток при комнатной температуре и последующем кипячении с NaHCO_3 в течение 20 минут происходит образование целевого продукта **22** с выходом 21 %, что сопоставимо с результатами работы.¹⁰ Очевидно, что реакция также протекает через промежуточное образование 1,4-дикетона **21**.

Таким образом, мы разработали принципиально новый подход к получению пирроло[1,4]дiazепинов, позволяющий одновременно формировать как diaзепиновый, так и пиррольный цикл в результате домино реакции «furan ring opening – diazepine ring closure – pyrrole ring closure».

Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (мероприятие 1.3.2, государственный контракт № 14.740.11.0717) и при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00254-а).

Библиографический список

- 1 Wright W.B., Greenblatt E.B., Day I.P., Quinones N.Q., Hardy R.A. // *J. Med. Cem.* **1980**. Vol. 23. P. 462.
- 2 Corelli F., Massa S., Pantaleoni G.C., Palumbo G., Fanini D. // *Farmaco*. **1984**. Vol. 39. P. 707.
- 3 Massa S., Corelli F., Artico M., Mai A., Silvestri R., Pantaleoni G.C., Palumbo G., Fanini D., Giorgi R. // *Farmaco*. **1989**. Vol. 44. P. 109.
- 4 Corelli F., Massa S., Stefancich G., Ortenzi G., Artico M., Pantaleoni G.C., Palumbo G., Fanini D., Giorgi R. // *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1986**. Vol. 21. P. 445.
- 5 Massa S., Artico M., Mai A., Corelli F., Pantaleoni G.C., Giorgi R., Ottaviani D., Cagnotto A. // *Farmaco*. **1990**. Vol. 45. P. 1265.
- 6 Massa S., Artico M., Mai A., Corelli F., Botta M., Tafi A., Pantaleoni G.C., Giorgi R., Coppolino M.F., Cagnotto A., Skorupska M. // *J. Med. Chem.* **1992**. Vol. 35. P. 4533.
- 7 Mai A., Santo R.Di., Massa S., Artico M., Pantaleoni G.C., Giorgi R., Coppolino M.F., Barracchini A. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1995**. Vol. 30. P. 593.
- 8 Meerpoel L., Van Gestel J., Van Gerven F., Woestenborghs F., Marichal P., Sipido V., Terence G., Nash R., Corens D., Richards R.D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**. Vol. 15. P. 3453.
- 9 De Lucca G.V., Otto M.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**. Vol. 2. P. 1639.
- 10 Stetter H., Lappe P. // *Liebigs Ann. Chem.* **1980**. P. 703.
- 11 Iden H.S., Lubell W.D. // *Org. Lett.* **2006**. Vol. 8. P. 3425.
- 12 Piancatelli G., D'Auria M., D'Onofrio F. // *Synthesis*. **1994**. P. 867.
- 13 Butin A.V., Nevolina T.A., Shcherbinin V.A., Trushkov I.V., Cheshkov D.A., Krapivin G.D. // *Org. Biomol. Chem.* **2010**. P. 3316.
- 14 Щербинин В.А., Неволina Т.А., Бутин А.В. // *ХТС*. **2010**. С. 1903.